

УДК 616.61-036.1:616.441-08.64]-08:615.225

[https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2\(part1\).129510](https://doi.org/10.26641/2307-0404.2018.2(part1).129510)

**О.В. Курята,
І.П. Гармиш**

РІВЕНЬ ПРОТЕЇНУРІЇ ТА СТАН ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ СУДИН У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК У ПОЄДНАННІ ІЗ СУБКЛІНІЧНИМ ГІПОТИРЕОЗОМ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини 2
(зав. – д. мед. н., проф. О.В. Курята)
вул. В. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Internal Medicine 2
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e.mail: 404@dsma.dp.ua

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, артеріальна гіпертензія, субклінічний гіпотиреоз, комбінована антигіпертензивна терапія

Key words: chronic kidney disease, arterial hypertension, subclinical hypothyroidism, combined antihypertensive therapy

Реферат. Уровень протеинурии и состояние эндотелиальной функции сосудов у больных хронической болезнью почек в сочетании с субклиническим гипотиреозом под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии. Курята А.В., Гармиш И.П. Цель работы - оценить уровень протеинурии и изменения эндотелиальной функции сосудов у больных хронической болезнью почек (ХБП) в сочетании с субклиническим гипотиреозом (СГТ) под влиянием комбинированной антигипертензивной терапии (валсартан 160 мг и амлодипин 5 мг). Было обследовано 48 пациентов с ХБП I-II стадий и АГ I и 2 степени. В зависимости от функционального состояния щитовидной железы больные были разделены на 2 группы. В течение 12 недель пациенты принимали фиксированную комбинацию амлодипина 5 мг и валсартана 160 мг. За 12 недель наблюдения целевого уровня АД достигли 19 (86,3%) больных основной группы и 22 (84,6%) пациента из группы сравнения. Достоверно чаще нарушение эндотелийзависимой вазодилатации и более высокий уровень суточной протеинурии были зарегистрированы среди основной группы пациентов по сравнению с пациентами с сохраненной функцией щитовидной железы. В конце исследования уровень суточной протеинурии в основной группе уменьшился на 46,03% ($p<0,01$), а в группе сравнения – на 55,3% ($p<0,01$). СГТ может рассматриваться как дополнительный фактор, который влияет на течение ХБП и АГ путем ухудшения состояния эндотелиальной функции и увеличение уровня суточной протеинурии. Использование комбинированного антигипертензивного препарата (валсартан 160 мг и амлодипин 5 мг) обеспечило достижение целевых значений АД, улучшение эндотелиальной функции и снижение уровня суточной протеинурии у пациентов обеих групп.

Abstract. The level of proteinuria and the state of endothelial function in patients with chronic kidney disease combined with subclinical hypothyroidism under the influence of combined antihypertensive therapy. Kuryata O.V., Garmish I.P. Our aim was to assess the level of proteinuria and changes in vascular endothelial function in patients with chronic kidney disease (CKD) in combination with subclinical hypothyroidism (SHT) under the influence of antihypertensive combination therapy (valsartan 160 mg and amlodipine 5 mg). We examined 48 patients with CKD I-II stages and AH 1 and 2 degrees. Depending on the functional state of the thyroid gland, patients were divided into 2 groups. Within 12 weeks patients took a fixed combination of amlodipine 5 mg and valsartan 160 mg. Target BP levels were achieved in 19 (86.3%) patients of the main group and 22 (84.6%) of the comparison group. More often violation of brachial artery flow-mediated dilation and higher level of daily proteinuria were found in the main group patients. At the end of the study, the level of daily proteinuria in the main group decreased by 46.03% ($p<0.01$), and in the comparison group – by 55.3% ($p<0.01$). SHT can be considered as an additional factor that affects the course of CKD and AH by worsening the state of endothelial function and increasing the level of daily proteinuria. Combination of valsartan 160 mg and amlodipine 5 mg has lead to achieving of target blood pressure levels, improving of endothelial function and decreasing of daily proteinuria in both groups.

Як доповнення до традиційних факторів ризику та прогресування серцево-судинних захворювань у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) розглядається питання впливу захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), зокрема субклінічного гіпотиреозу (СГТ). Прийнято вважати, що СГТ - це стан, під час якого підвищується рівень тіреотропного гормону (ТТГ), але рівень гормонів ЩЗ залишається в межах нормальних значень [3]. У певних дослідженнях був доведений зв'язок між субклінічним гіпотиреозом та кардіоваскулярним ризиком, а саме: навіть невелике зростання рівня ТТГ сприяло розвитку атеросклерозу [3]. Субклінічний гіпотиреоз є доведеним предиктором летальності серед пацієнтів, які знаходяться на діалізі, та фактором ризику нефропатії та серцево-судинних подій у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу [9]. Підвищення артеріального тиску (АТ) визначають у понад 30-50% хворих на гіпотиреоз, досить часто воно є одним з перших його клінічних проявів. Але недостатньо даних щодо впливу СГТ на ризик розвитку або перебіг серцево-судинних захворювань, зокрема артеріальну гіпертензію (АГ), серед хворих на ХХН у додіалізованому періоді. Також згідно з літературними джерелами, маніфестний гіпотиреоз асоціюється з більшим рівнем протеїнурії у хворих на ХХН, але чи є це твердження вірним і для субклінічного гіпотиреозу?

На цей час комбінована терапія є пріоритетною в лікуванні АГ, особливо в пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень та коморбідними клінічними станами [1, 2]. Використання комбінацій з двох, трьох і більше антигіпертензивних препаратів має явні переваги перед монотерапією за рахунок різноспрямованої дії лікарських засобів на різні патогенетичні механізми розвитку АГ [5]. При цьому відбувається потенціювання антигіпертензивної активності компонентів комбінованої терапії. Ще однією перевагою комбінованої антигіпертензивної терапії є і те, що при її призначенні спостерігається посилення органопротективного ефекту, що зумовлює зменшення числа серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з АГ [2].

Мета дослідження – оцінити рівень протеїнурії та зміни ендотеліальної функції судин у хворих на хронічну хворобу нирок у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом під впливом антигіпертензивної комбінованої терапії (валсартан 160 мг та амлодипін 5 мг).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження було залучено 48 пацієнтів з ХХН I-II стадій (ШКФ > 60 мл/хв/1,73 м²) та АГ I

та 2 ступенів. Дослідження проведено відповідно до вимог Гельсінкської декларації і після схвалення локальної етичної комісії лікувального закладу. Діагноз СГ був встановлений після консультації ендокринолога на підставі рівнів ТТГ та Т4в. АГ діагностували згідно з Наказом МОЗ України № 384 від 24.05.2012 року та з рекомендаціями ESH/ESC (2013) з лікування АГ. Діагноз ХХН був встановлений згідно з Наказом МОЗ України № 593 від 12.12.2014 року. У дослідження не включали пацієнтів із: ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², рівнем ТТГ > 10 мЕд/л, ЦД 1-го типу та ЦД 2-го типу, інсулінозалежним, індексом маси тіла ≥ 40 кг/м², гемодинамічно значущими серцево-судинними захворюваннями, аритміями та вадами серця, що потребують медикаментозного або хірургічного лікування, гострим інфарктом міокарда та гострим порушенням мозкового кровообігу в період до 6 місяців, АГ, резистентною до медикаментозного корегування та тяжкою декомпенсованою серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA.

Залежно від функціонального стану щитоподібної залози хворі були розподілені на 2 групи: першу (основну) групу склали хворі на ХХН з АГ у поєднанні із СГТ (n=22), другу (порівняння) – хворі на ХХН з АГ та збереженою функцією ЩЗ (n=26) (табл. 1). У дослідженні брали участь хворі з вперше діагностованою АГ, які до цього не отримували антигіпертензивні препарати, та пацієнти, які не досягли цільових значень АТ на фоні раніше призначеної антигіпертензивної терапії.

Протягом 12 тижнів після включення в дослідження пацієнти приймали фіксовану комбінацію амлодипіну 5 мг і валсартану 160 мг, препарат “Комбісарт” (ПАТ “Київський вітамінний завод”) один раз на добу вранці.

На початку дослідження та через 3 місяці усім хворим проводили вимірювання рівня добової протеїнурії, добовий моніторинг АТ (ДМАТ) за допомогою монітора ABPpro (IMESC, Україна) та вимірювання ендотеліїзалежної вазодилатації (ЕЗВД). Реєстрація АТ вдень (6.00 - 24.00) проводилась кожні 15 хвилин, вночі (24.00 - 6.00) - кожні 30 хвилин. Згідно з рекомендаціями Американської колегії кардіологів 2017 та Канадського товариства з артеріальної гіпертензії 2017, цільовим рівнем середнього добового АТ вважали 130/80 мм рт. ст. [6, 8]. Дослідження функціонального стану ендотелію проводили шляхом розрахунку ендотеліїзалежної вазодилатації (ЕЗВД) за результатом проби з реактивною гіперемією згідно з методикою, яку

описав D. Celermajer [4]. При збільшенні діаметру артерії на 10% і вище функціональний стан ендотелію вважали збереженим. Рівень ТТГ та вільного тироксину визначали імуно-

ферментним методом. Рівень креатиніну крові визначали за допомогою колориметричного методу, а СКФ обчислювали за формулою СКД-ЕРІ (2011).

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих (Me [25; 75%])

Показники	Основна група (n=22)	Група порівняння (n=26)	p
Чоловіки/жінки, n (%)	10/12 (45,5/54,5)	11/15 (42,3/57,7)	-
Середній вік, роки	52 [47;59]	51 [48;59]	0,132
Середня тривалість ХХН, роки	5 [3;8]	6 [4;8]	0,107
СКФ, мл/хв/1,73 м ²	78,6 [63,4;92,5]	80,2 [61,5;91,2]	0,141
ТТГ, мЕд/л	7,6 [4,8;9,5]	2,4 [1,8;3,7]	<0,001
T ₄ , пмоль/л	14,2 [10,6;18,7]	15,1 [11,3;18,2]	0,113
Офісний САТ, мм рт.ст.	166,5 [149,8;179,3]	160,8 [146,8;172,2]	0,176
Офісний ДАТ, мм рт.ст.	97,2 [90,8;99,8]	93,2 [88,9;96,3]	0,125

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). При непараметричному розподілі ознаки розраховували медіану (Me) й інтерквартильний розмах (25-75%). Для порівняння результатів двох залежних груп використовували критерій Вілкоксона. Якісні ознаки описані абсолютними й відносними (відсотки) частотами. Сила кореляційного зв'язку оцінювалась за допомогою

критерію Пірсона. Різниця вважалась достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За 12 тижнів спостереження цільового рівня АТ досягли 19 (86,3%) хворих основної групи та 22 (84,6%) пацієнти з групи порівняння. За даними ДМАТ спостерігалось вірогідне зниження добового систолічного артеріального тиску (ДСАТ) та добового діастолічного артеріального тиску (ДДАТ) в обох групах (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску на фоні антигіпертензивної терапії (Me [25; 75%])

	Основна група, n=22				Група порівняння, n=26			
	вихідні показники	через 12 тижнів	Δ%	p	вихідні показники	через 12 тижнів	Δ%	p
САТ доб.	162 [144; 169]	130 [116,4;136,7]	-19,14	<0,001	160,5 [142,7;167,4]	129,3 [114,9;134,9]	-19,43	<0,001
САТ ден.	165,5 [150,5;180,3]	132,2 [120,2; 144]	-20,12	<0,001	164,2 [149,3;178,9]	130,8 [119; 142,5]	-20,32	<0,001
САТ нічн.	150 [135,2;151,4]	123,5 [111,3;124,7]	-17,67	<0,001	149 [134,3;150,4]	122,5 [110,4;123,7]	-17,77	<0,001
ДАТ доб.	96 [88,2; 97]	79,7 [75,1; 82,6]	-14,90	<0,01	95 [87,3; 96]	79,1 [74,2; 81,6]	-15,09	<0,01
ДАТ ден.	97 [91,5; 106,5]	83,4 [78,7; 91,6]	-14,02	<0,01	96,2 [90,7; 105,6]	82,4 [77,8; 90,5]	-14,31	<0,01
ДАТ нічн.	82 [76; 89,5]	71 [65,8; 77,5]	-13,41	<0,01	81,5 [75,5; 89]	70,4 [65,3; 76,9]	-13,56	<0,01
ЧСС	76,5 [68; 87]	72,8 [65; 83]	-4,84	0,026	77,5 [69; 88]	73,6 [66; 84]	-4,99	0,019

Порушення ЕЗВД виявили в 27 (90%) пацієнтів із ХХН у поєднанні з СГТ та в 19 (73,1%) пацієнтів із ХХН зі збереженою функцією ШЗ. Показник ЕЗВД у пацієнтів з ХХН та СГТ достовірно відрізнявся від показника ЕЗВД у хворих на ХХН, які знаходились у стані еутиреозу ($p < 0,05$) (табл. 3). Достовірне покращення

функціонального стану ендотелію за результатами проби з реактивною гіперемією відзначали в обох групах дослідження. У хворих як основної групи, так і групи порівняння при призначенні комбінованого антигіпертензивного засобу, до складу якого входять валсартан 160 мг та амлодипін 5 мг, ЕЗВД зросла майже удвічі ($p < 0,05$).

Таблиця 3

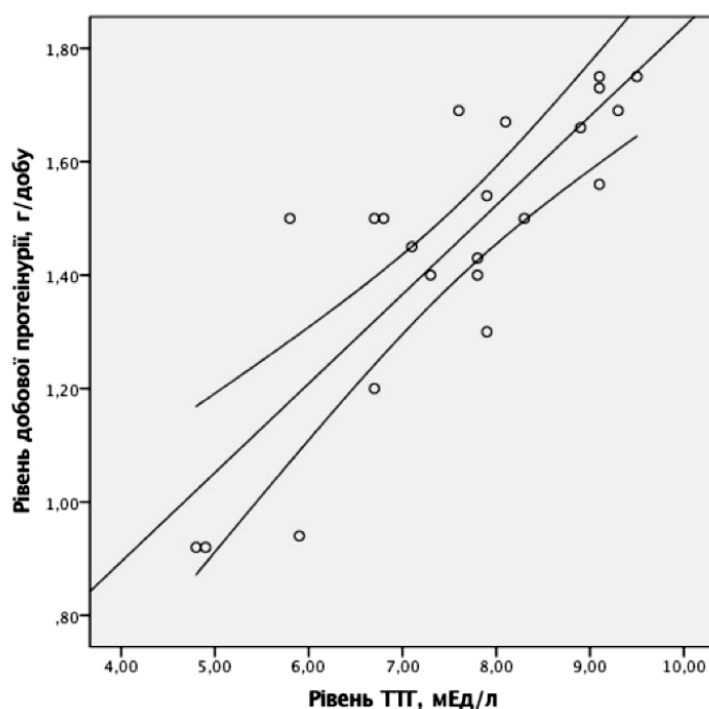
**Динаміка ЕЗВД у хворих основної групи та групи порівняння
під впливом антигіпертензивної терапії ($M \pm m$)**

	Основна група, n=22		Група порівняння, n=26	
	вихідні показники	через 12 тижнів	вихідні показники	через 12 тижнів
D до компресії, см	$0,41 \pm 0,2$	$0,44 \pm 0,3$	$0,48 \pm 0,3$	$0,49 \pm 0,3$
D після компресії, см	$0,44 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,2$	$0,53 \pm 0,4$	$0,58 \pm 0,3$
Δd , %	$7,8 \pm 2,11^{**}$	$13,5 \pm 4,27^*$	$9,5 \pm 3,12^{**}$	$18,2 \pm 5,87^*$

Примітки: * $p < 0,01$ – достовірність відмінностей всередині груп; ** $p < 0,05$ – достовірність відмінностей між групами; D – діаметр плечової артерії, Δd – приріст діаметра плечової артерії після компресії.

Більш високий рівень добової протеїнурії $1,26 [0,92;1,35]$ був виявлений серед основної групи пацієнтів порівняно з пацієнтами зі збереженою функцією ШЗ $0,85\text{г/добу} [0,65;1,1]$ ($p < 0,01$). 14 (63,6%) пацієнтів основної групи мали помірний рівень добової протеїнурії (500-1000мг/добу) і 8 (36,4%) хворих мали виражений ($>1000\text{мг/добу}$)

рівень відповідно, а в групі порівняння 22 (84,6%) пацієнти мали помірний рівень добової протеїнурії, а 4 (15,4%) - виражену добову протеїнурію. У пацієнтів з ХХН та АГ у поєднанні з СГТ був встановлений прямий зв'язок між рівнем ТТГ та показником добової протеїнурії ($r=0,835$; $p < 0,01$) (рис.).



**Кореляційний зв'язок між рівнем ТТГ та рівнем добової протеїнурії
серед хворих на ХХН у поєднанні із СГТ**

Наприкінці дослідження рівень добової протеїнурії в основній групі зменшився на 46,03% ($p<0,01$), а в групі порівняння – на 55,3% ($p<0,01$) (табл. 4).

Всі пацієнти закінчили дослідження відповідно до дизайну. Відмінна переносимість

(відсутність небажаних реакцій) спостерігалася у 45 пацієнтів (93,75%). Лише у 3 (6,25%) пацієнтів мали місце слабо виражені небажані явища: набряклість гомілок. Ці побічні ефекти мали тимчасовий характер і не вимагали відміни препарату.

Таблиця 4

Динаміка рівня добової протеїнурії на фоні комбінованої антигіпертензивної терапії

Рівень добової протеїнурії, г/добу	Основна група (n=22)		p	Група порівняння (n=26)		p
	до лікування	через 12 тижнів		до лікування	через 12 тижнів	
	1,26 [0,92;1,35]	0,68 [0,22; 0,98]**		0,85* [0,65;1,1]	0,38 [0,12;0,67]**	

Примітки: * $p<0,01$ – достовірність відмінностей між групами; ** $p<0,05$ – достовірність відмінностей всередині груп.

Таким чином, субклінічний гіпотиреоз може розглядатись як додатковий фактор, який впливає на перебіг хронічної хвороби нирок та артеріальної гіпертензії шляхом погіршення стану ендотеліальної функції та збільшення рівня добової протеїнурії. Використання комбінованого антигіпертензивного препарату, до складу якого входять валсартан 160мг та амлодипін 5мг, у хворих з коморбідною патологією (ХХН у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом) забезпечило досягнення цільових значень АТ, покращення ендотеліальної функції та зниження рівня добової протеїнурії. Але більш значне покращення ендотеліальної функції судин під впливом антигіпертензивної терапії було виявлено в групі хворих, які знаходились у стані еутиреозу – у групі порівняння приріст діаметра плечової артерії становив 91,6%, а в основній – 73,1%. Також більш виражена динаміка зниження рівня протеїнурії спостерігалась у групі порівняння (55,3%), в основній групі цей показник був 46,03%.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із хронічною хворобою нирок та артеріальною гіпертензією в поєднанні із субклінічним гіпотиреозом спостерігався більш високий рівень добової протеїнурії та погіршення ендотеліальної функції судин порівняно з хворими зі збереженою функцією щитоподібної залози.

2. Двокомпонентна антигіпертензивна терапія препаратом, до складу якого входять валсартан 160 мг та амлодипін 5 мг, забезпечує ефективний контроль артеріального тиску у хворих на хронічну хворобу нирок як у поєднанні із субклінічним гіпотиреозом, так і при нормальному функціональному стані щитоподібної залози.

3. Комбінація валсартану та амлодипіну позитивно впливає на функціональний стан ендотелію та забезпечує нефропротективний ефект як серед хворих із хронічною хворобою нирок та субклінічним гіпотиреозом, так і серед хворих зі збереженою функцією щитоподібної залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Возможности коррекции когнитивных функций и тревожно-депрессивных расстройств в комплексной терапии артериальной гипертензии в зависимости от функционального состояния почек / А.В. Курята, К.Г. Карапетян, Н.И. Бардаченко, И.П. Гармиш // J. Neuroscience В.М. Mankovskyi. – 2015. – № 3 (3). – С. 5-10.
2. Заремба Є. Оптимізація комбінованої антигіпертензивної терапії у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від показників добового моніторингу артеріального тиску / Є. Заремба, О. Заремба-Федчишин, М. Вірна // Сімейна медицина. — 2017. — № 2 (70). — С.67-71.
3. Курята О.В. Ефективність комбінованої антигіпертензивної терапії у пацієнтів з хронічною хво-

робою нирок у поєднанні з субклінічним гіпотиреозом / О.В. Курята, І. П. Гармиш // Семейная медицина. – 2017. - №3 (71). – с.22-27.

4. Кушнір Ю.С. Гемодинаміка, функціональний стан ендотелію судин, нирок та тромбоцитів залежно від індексу маси тіла при хронічній серцевій недостатності зі збереженою систолічною функцією / Ю.С. Кушнір // Медичні перспективи. – 2014. – Т. XIX, № 1. – С. 29-36.
5. Лапшин О.В. Комбінована антигіпертензивна терапія – сучасний тренд лікування / О. Лапшин // Ліки України. — 2013. — № 1 (167). — С.30-37.
6. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/AS H/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood

Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines / P.K. Whelton, R.M. Carey, W.S. Aronow [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2017. – N 13.

7. Cooper D. Subclinical thyroid disease / D. Cooper, B. Biondi // Lancet. – 2012. – Vol. 379, N 9821. – P. 1142-1154.

8. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of

Hypertension in Adults / A.A. Leung, S.S. Daskalopoulou, K. Dasgupta [et al.] // Canad. J. Cardiology. – 2017. – Vol. 33, N 5. – P. 557-576.

9. Prevalence of Subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease / M. Chongol, G. Lippi, G. Salvagno, G. Zoppini // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – Vol. 3, N 5. – P. 1296-1300.

REFERENCES

1. Kuryata OV, Karapetjan KG, Bardachenko NI, Garmish IP. [Possibilities of correction of cognitive functions and anxiety-depressive disorders in the complex therapy of arterial hypertension, depending on the functional state of the kidneys]. Journal of neuroscience of BM Mankovskyi. 2015;3(3):5-10. Russian.

2. Zaremba Je, Zaremba-Fedchyshyn O, Virna M. [Optimization of combined antihypertensive therapy in patients with arterial hypertension, depending on the indicators of daily blood pressure monitoring]. Semejnaja medycyna. 2017;2 (70):67-71. Ukrainian.

3. Kuryata OV, Garmish IP. [The effectiveness of combined antihypertensive therapy in patients with chronic kidney disease combined with subclinical hypothyroidism]. Semejnaya meditsina. 2017;3(71):22-27. Ukrainian.

4. Kushnir JS. [Hemodynamics, functional state of the endothelium, kidneys and platelets depending on the body mass index in patients with chronic heart failure with preserved systolic function]. Medicni perspektivi. 2014;XIX(1):29-36. Ukrainian.

5. Lapshin OV. [Combined antihypertensive therapy - a modern trend of treatment]. Liky Ukrainy. 2013;1(167):30-37. Ukrainian.

6. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2017;13.

7. Cooper D, Biondi B. Subclinical thyroid disease. Lancet. 2012;379(9821):1142-54.

8. Leung AA, Daskalopoulou SS, Dasgupta K, et al. Hypertension Canada's 2017 Guidelines for Diagnosis, Risk Assessment, Prevention, and Treatment of Hypertension in Adults. Canadian Journal of cardiology. 2017;33(5):557-76.

9. Chongol M, Lippi G, Salvagno G, Zoppini G, Michele M, Giovanni T. Prevalence of Subclinical hypothyroidism in patients with chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2008;3(5):1296-300.

